

INFORMES CAMUH

Març 2015

Pirfenidona (Esbriet®) per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries de Catalunya

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Pirfenidona (Esbriet®) per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, març 2015
Correcció: Rosa Farré Bregolat (AQuAS)
Disseny: Isabel Parada Martínez (AQuAS)



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Pirfenidona (Esbriet®) per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

Jose Bruno Montoro

M^a Dolors Navarro

Vicente Ortún

Albert Selva

Guillem Pintos

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Judit Aliberas

Ana de Andres

Experts clínics

Dr. Ferran Morell. Hospital Vall d'Hebrón Barcelona

Dr. Antoni Xaubet. Hospital Clínic de Barcelona

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Xaubet declara no tenir cap conflicte d'interès amb el fàrmac avaluat. Dr. Morell ha format part del comitè consultiu d'Intermune durant l'any 2012 i ha format part de l'equip investigador un d'assaig clínic amb el fàrmac avaluat.

ÍNDEX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut.....	5
Àrea d'acció farmacològica	9
Avaluació de l'eficàcia	10
Avaluació de la seguretat	21
Àrea econòmica	24
Discussió.....	25
Conclusions.....	28
Annex. Metodologia.....	29
Bibliografia	31

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: Pirfenidona

Nombre comercial: Esbriet®

Laboratori: InterMune UK Ltd

Grup terapèutic: Agents immunosupressors

Codi ATC: L04AX05

Via d'administració: oral

Tipus de dispensació: Ús hospitalari

Informació de registre: Centralitzat EMA, medicament orfe i monitoratge addicional

Data d'aprovació: 28/02/2011

Designació: com a medicament orfe

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu
ESBRIET 267MG CÁPSULES	ENVÀS DE 252 CÁPSULES	685365	2.403,85 €
ESBRIET 267MG CÁPSULES	ENVÀS DE 63 CÁPSULES	685364	600,96 €

* Preu de Venta del Laboratori segons nomenclàtor del CatSalut a Juliol 2014

Descripció del problema de salut i de les principals manifestacions clíniques

La fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) és una pneumònia intersticial fibrosant crònica de causa no filiada que condueix de manera progressiva al fracàs respiratori.

Tot i que l'FPI és, per definició, una malaltia amb etiologia idiopàtica, és probable que sigui conseqüència de la interacció de factors genètics (s'han descrit casos d'FPI familiars) i ambientals¹. Entre els factors genètics, cal destacar les mutacions de la proteïna C del surfactant i en la regió promotora de la mucina. D'altra banda, s'han identificat alguns factors de risc com: factors ambientals (tabaquisme, exposició a pols metàl·lic, pols de la fusta, treball amb bestiar, plomes d'ocells i coixins i edredons de plomes¹, i reflux gastroesofàgic^{2,3}.

L'FPI es presenta de forma insidiosa, amb una mitjana d'inici al voltant dels 60 anys, amb predomini en el sexe masculí (2:1) i sense una distribució geogràfica, racial o ètnica característiques. Tanmateix, la mortalitat ajustada per edat sembla ser major entre els individus blancs¹.

La malaltia es caracteritza per l'aparició de dispnea durant l'esforç de manera progressiva, freqüentment associada a tos no productiva. La qualitat de vida dels pacients amb FPI es veu molt afectada per les manifestacions clíniques de la malaltia, principalment amb els aspectes relacionats amb el grau d'independència (activitats de la vida diària i capacitat de treball) i amb l'estat físic.

Prevalença i incidència

La prevalença de l'FPI s'estima en aproximadament 13 casos per 100.000 habitants en dones i 20 casos per 100.000 habitants en homes⁹. La incidència varia entre 6,8 i 7,4 per 100.000 habitants^{4,5}. S'estima que a Espanya hi ha unes 7.500 persones amb FPI⁹. En els últims anys s'ha observat un increment en la incidència, probablement a causa de l'augment de l'esperança de vida de la població i la milloria en les tècniques diagnòstiques.

Evolució i pronòstic

L'FPI és una malaltia amb mal pronòstic, fins a un 50% dels pacients moren als 3-5 anys de l'inici dels símptomes².

La seva evolució és variable i imprevisible. En alguns casos, la malaltia és estable durant llargs períodes de temps, encara que l'evolució més freqüent és cap a la insuficiència respiratòria irreversible. Alguns pacients presenten exacerbacions agudes que empitjoren la funció pulmonar del pacient de manera irreversible. També s'ha descrit una forma accelerada de la malaltia, amb evolució cap a la insuficiència respiratòria en 6-12 mesos.

Els factors predictius per a un pitjor pronòstic són: l'edat de presentació (>70 anys), grau de dispnea basal i el seu increment en el temps, valors basals de la funció pulmonar (DLCO: capacitat de difusió de monòxid de carboni (DLCO) predita $\leq 40\%$ en el moment del diagnòstic), saturació arterial perifèrica d'oxigen (SpO₂) <88% i un descens de més de 50 metres la distància caminada en el test de la marxa dels 6 minuts (TM6M) i la presència d'emfisema, hipertensió pulmonar o carcinoma broncogénic².

Diagnòstic

Així, el diagnòstic definitiu d'FPI requereix: a) l'exclusió d'altres entitats clíniques definides o malalties parequimàtiques pulmonars difuses de causa coneguda i b) la presència d'un patró histològic d'UIP en l'examen del teixit pulmonar obtingut mitjançant biòpsia pulmonar, o bé l'evidència radiològica de patró UIP a l'HRCT, o ambdues³.

L'exploració física demostra crepitants bilaterals en el 90% del casos i hipocratisme digital en el 20-50% dels pacients. Actualment, la tomografia computeritzada d'alta resolució (HRCT) permet confirmar el patró de pneumònia intersticial usual (UIP) el qual és essencial per establir el diagnòstic. En la UIP es posen típicament de manifest opacitats reticulars subpleurals predominantment basals, que solen acompanyar-se de bronquièctasis per tracció i patró en bresca d'abelles. Les proves de funció pulmonar solen mostrar un patró de ventilació restrictiu a l'espirometria forçada, reducció dels volums pulmonars, reducció de la capacitat de transferència per al monòxid de carboni (DLCO), i hipoxèmia arterial que augmenta o es desencadena per l'exercici⁶. En algunes ocasions, també serà necessari

realitzar biòpsia pulmonar per establir el diagnòstic^{2,9}, així com la determinació d'anticossos IgG específics per antígens d'aus, fongs, etc, rentada broncoalveolar cercant una eventual limfocitosi, cultiu per fongs del material si es sospita una causa concreta i prona d'inhalació amb l'antigen sospitat; per tal de descartar una pneumonitis per hipersensibilitat crònica^{1,7}.

L'FPI es considera una malaltia multidisciplinària i, per tant, es recomana la discussió i interacció entre pneumòlegs, radiòlegs i patòlegs a l'hora d'establir el diagnòstic.

Tractament actual específic de la malaltia

Abans d'iniciar el tractament en pacients amb FPI s'ha de valorar l'estadi de la malaltia, els factors pronòstics i les comorbiditats. Tot i que s'han proposat diversos estadis de la malaltia, sembla que no existeix cap consens que estableixi els criteris d'estadi en pacients amb FPI (lleu, moderat o greu).

En el tractament de l'FPI cal: a) evitar les causes agravants de la malaltia b) tractar els símptomes, principalment la tos i la dispnea; c) considerar els tractaments antifibròtics actualment disponibles; d) tenir present el trasplantament pulmonar en els casos que es compleixin els requisits i e) oferir teràpia pal·liativa en la fase final de la malaltia³.

Durant dècades el tractament de l'FPI ha anat encaminat a combatre la inflamació mitjançant l'ús de glucocorticoides, associats o no a immunosupressors com la ciclofosfamida i l'azatioprina (aquesta última alguns experts l'utilitzaven més perquè produeix menys efectes secundaris). No obstant això, no hi ha evidència científica que demostrï l'eficàcia dels glucocorticoides en pacients amb FPI⁸.

Un tractament freqüentment utilitzat fins fa poc és l'associació de glucocorticoides, azatioprina i N-acetilcisteïna, en base als resultats de l'estudi IFIGENIA, que va demostrar, en un reduït nombre de pacients (n=155) amb FPI (capacitat vital (CV) $\leq 80\%$), que disminuïa la progressió de la malaltia (canvi de la CV als 12 mesos) en comparació amb la teràpia estàndard (glucocorticoides i azatioprina)⁹. D'altra banda, les anàlisis exploratòries amb les dades de l'estudi IFIGENIA elaborades per Behr et al. van demostrar que l'efecte observat estava restringit a una subpoblació de pacients amb FPI lleu (definida per un índex fisiològic compost ≤ 50 punts)¹⁰.

L'any 2012 es van publicar els resultats de l'estudi PANTHER¹¹, el qual va comparar l'eficàcia de placebo versus N-acetilcisteïna (NAC) versus glucocorticoides associats a NAC i azatioprina en pacients amb FPI lleu a moderada (CVF $\geq 50\%$ i/o DL_{CO} $\geq 30\%$). A l'anàlisi ínterim de l'estudi va demostrar un augment de la mortalitat i l'augment de ingress hospitalari en pacients que rebien triple teràpia en comparació amb placebo o amb el tractament amb NAC. En el moment del l'anàlisi ínterim la variable principal, canvi de la CVF a la setmana 60, no va ser diferent entre grups. Així, en base a aquests resultats, es va recomanar la suspensió de la triple teràpia a l'estudi i les GPC no recomanen utilitzar la triple teràpia en pacients amb FPI³. Tanmateix, l'estudi PANTHER no va observar cap diferència en el canvi de la CVF entre el tractament amb NAC en monoteràpia i el grup placebo¹².

Altres tractaments actualment en estudi per al tractament de l'FPI, però que no tenen efecte antifibròtic, inclouen la colquicina, l'interferó- γ 1b; fàrmacs antifactor de necrosi tumoral alfa, bosentan, ambrisentan i macitentan^{2,3}.

Tanmateix, nintedanib, un inhibidor dels receptors de la tirosina-cinasa, ha demostrat un efecte beneficiós del nintedanib en un estudi fase II i III, en la funció pulmonar dels pacients amb FPI lleu-moderada^{13,14}. Aquest fàrmac l'està avaluant l'EMA.

Com a tractament no farmacològic es recomana el tractament amb oxigen en pacients amb hipoxèmia significativa i el trasplantament pulmonar en pacients menors de 65 anys que no responen bé als tractaments farmacològics i amb FPI avançada (CVF <50% i/o DL_{CO} <35%)^{2,3}.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

La pirfenidona va ser inicialment comercialitzada al Japó amb el nom de Pirespa®, per la farmacèutica Shionogi & Co, l'any 2008. El febrer de 2011 va rebre l'opinió positiva de l'EMA, per a la seva comercialització pel laboratori InterMune UK Ltd amb el nom de Esbriet®. Té la categoria de medicament orfe (EMA).

Mecanisme d'acció

La pirfenidona és un fàrmac amb propietats antifibròtiques, antioxidants i antiinflamatòries. Tot i que no es coneix exactament el seu mecanisme d'acció, la pirfenidona atenua la proliferació de fibroblasts, la producció de citocines i proteïnes relacionades amb la fibrosi i l'augment de la biosíntesi i l'acumulació de matriu extracel·lular en resposta a citocines que són factors de creixement, com el factor de creixement transformant beta (TGF- β) i el factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF)¹⁵.

Indicació

Esbriet® (pirfenidona) està indicat en el tractament en adults de l'FPI de lleu a moderada (EMA).

Esbriet® ha rebut recentment (Octubre 2014) l'autorització de comercialització per al tractament d'FPI per part de la Food Drug Administration (FDA).

Posologia, forma de preparació i administració

La dosi diària recomanada per a pacients amb FPI és de tres càpsules de 267 mg tres cops al dia, via oral (v.o.). La dosi diària s'ha d'administrar incrementant-se de forma gradual durant els primers 14 dies de tractament fins arribar a la dosi diària recomanada¹⁶.

La pirfenidona es presenta en blísters de 63 o 252 càpsules dures de 267mg de pirfenidona.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles

S'han revisat 4 assaigs clínics de fase III en pacients adults amb FPI tractats amb pirfenidona: dos assaigs clínics (PIPF-006 i PIPF-004) que són els estudis pivotals, un estudi de suport realitzat al Japó (JAPICCTCI-050121) i l'estudi ASCEND recentment publicat¹⁷. L'objectiu principal de tots 4 estudis va ser avaluar l'eficàcia i seguretat de la pirfenidona en el tractament de l'FPI.

Els dos assaigs clínics PIPF-006 i PIPF-004 pertanyen al programa CAPACITY i són els estudis pivotals^{15,18,19}. Es tracta de dos assaigs clínics aleatoritzats, multicèntrics, internacionals, de fase III amb doble cegament, en què comparen la pirfenidona amb placebo per al tractament de pacients adults amb FPI. Concretament, l'estudi PIPF-004 va ser dissenyat amb 3 branques de tractament, dos grups tractats amb pirfenidona (2.403 i 1.197 mg/dia) i un grup control tractat amb placebo. L'estudi PIPF-006 va comparar l'eficàcia d'una dosi de pirfenidona (2403 mg/dia) amb placebo.

L'estudi ASCEND¹⁷ també és un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, de fase III, internacional amb doble cegament que compara la pirfenidona (2.403 mg/dia) amb placebo per al tractament de pacients adults amb FPI. L'estudi ASCEND va ser sol·licitat per l'FDA.

L'estudi de suport JAPICCTCI-050121 és un assaig clínic aleatoritzat de fase III, multicèntric amb doble cegament dissenyat amb 3 branques de tractament, dos grups tractats amb pirfenidona (1.200 o 1.800 mg/dia) i un grup control tractat amb placebo.

A la Taula 1 es descriuen les característiques principals dels estudis d'eficàcia^{18,19, 17}.

Taula 1. Característiques principals dels estudis d'eficàcia de fase III de la pirfenidona en pacients adults amb FPI

Estudis	ASCEND ¹⁷ (2014)	PROGRAMA CAPACITY (2011)		JAPICCTCI-050121 ¹⁹ (2010)
		PIPF-004 ¹⁸	PIPF-006 ¹⁸	
Disseny	Fase III Aleatoritzat (1:1) Comparatiu doble cegament Multicèntric (internacional)	Fase III Aleatoritzat (2:1:2) Comparatiu doble cegament Multicèntric (internacional)	Fase III Aleatoritzat (1:1) Comparatiu doble cegament Multicèntric (internacional)	Fase III Aleatoritzat (2:1:2) Comparatiu doble cegament Multicèntric (Japó)
Intervenció (n)	Pirfenidona 2.403 mg/dia v.o. (n=278)	Pirfenidona 2.403 mg/dia v.o. (n=174) Pirfenidona 1.197 mg/dia v.o. (n=87)	Pirfenidona 2.403 mg/dia v.o. (n=171) Placebo (n=173)	Pirfenidona 1.800 mg/dia v.o. (n=108) Pirfenidona 1.200 mg/dia v.o. (n=55) Placebo (n=104)
Comparador (n)	Placebo (n=277)	Placebo (n=174)	Placebo (n=173)	Placebo (n=104)
Tractament concomitant	Medicacions concomitants seleccionades que s'utilitzen per al tractament de l'FPI	Es va permetre el tractament amb medicaments que es consideren necessaris per al benestar del pacient a discreció de l'investigador. Es van permetre els següents tractaments per a l'FPI durant l'estudi: 1. Cicles curts d'esteroides per a la descompensació respiratòria aguda 2. Azatioprina o ciclofosfamida amb o sense corticosteroides per a les exacerbacions de l' FPI 3. Corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida o N-acetilcisteïna per a la progressió definida de l'FPI		
Criteris Inclusió	Home o dona de 40-80 anys d'edat. Diagnòstic d' FPI segons les guies de consens internacionals. CVF predita 50%-90% DLCO 30-90%, FEV1/FVC≥0,80 Test TM6M ≥150 m	Home o dona de 40-80 anys d'edat. Diagnòstic d'FPI1 en els darrers 48 mesos sense evidència de millora en el darrer any. CVF predita ≥50% DLCO ≥35% Test TM6M ≥150 m	Home o dona de 20-75 anys d'edat. Diagnòstic d'FPI d'acord amb estàndards internacionals (ATS, ERS, Societat Japonesa Respiratòria), descartant altres causes de pneumònia intersticial a partir d'imatges d' HRCT. SpO2 de ≥5% de diferència entre l'SpO2 en repòs i la SpO2 en repòs i l'SpO2 més baixa durant TM6M. Aquesta SpO2 més baixa havia de ser de ≥85% que la mesura d'SpO2 basal.	
Criteris exclusió	MPOC, asma, malaltia del teixit connectiu, explicació alternativa per a la malaltia pulmonar intersticial, i estar en llista d'espera per a un trasplantament de pulmó.	MPOC, malaltia del teixit connectiu, explicació alternativa per a la malaltia pulmonar intersticial, i estar en llista d'espera per a un trasplantament de pulmó.	Disminució de símptomes durant els últims 6 mesos; tractament amb corticosteroides orals o immunosupressors dosis ≥10 mg/dia durant els últims 3 mesos; característiques inicials de pneumònia intersticial idiopàtica diferent a FPI; evidència d'hipertensió pulmonar, asma, tuberculosi, bronquiectàsia, aspergil·losi o infecció respiratòria greu.	
Variable principal	Canvi en la CVF a la setmana 52 respecte al valor basal	Canvi en la CVF (% de la predita) a la setmana 72 respecte al valor basal	Canvi en la CV a la setmana 52 respecte al valor basal	

Variables secundàries	Supervivència lliure de progressió ² Canvi en el TM6M a la setmana 52 respecte al valor basal Dispnea Mortalitat	CVF (categòrica) Supervivència lliure de progressió ³ Dispnea Canvi en el TM6M a la setmana 72 respecte al valor basal Canvi en la menor SpO2 durant TM6M Detecció de fibrosi utilitzant HRCT Qualitat de vida	Supervivència lliure de progressió ⁴ Canvi en la menor SpO2 durant TM6M
------------------------------	--	---	---

CV: capacitat vital; CVF: capacitat vital forçada; FEV1: volum expiratori forçat en un minut; DLCO: capacitat de difusió de monòxid de carboni; SpO2: dessaturació d'oxigen mesurada amb oximetria; TM6M: test de la marxa de 6 minuts; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica.

¹ En els pacients menors de 50 anys i en aquells que no complien els criteris del protocol definitiu per a la fibrosi pulmonar idiopàtica mitjançant l'ús de l'HRCT es va requerir una biòpsia de pulmó que mostrés la UIP.

² Temps fins confirmació de la disminució $\geq 10\%$ en la CVF predita, disminució ≥ 50 metres en el TM6M o mort.

³ Temps fins confirmació de la disminució $\geq 10\%$ en la CVF predita, disminució $\geq 15\%$ en el percentatge predit DLCO o mort

⁴ Temps fins confirmació de la disminució $\geq 10\%$ en la CV o mort.

Característiques principals dels estudis

L'estudi ASCEND i el CAPACITY tenen un protocol molt similar (vegeu Taula 1). Les modificacions de disseny més rellevants de l'estudi ASCEND respecte al programa CAPACITY van ser la inclusió de procediments centralitzats per a la revisió del diagnòstic, l'espirometria, i adjudicació de les morts; una petita modificació dels criteris d'elegibilitat per permetre la inclusió de pacients amb un major risc de progressió de la malaltia (CVF predita 50%-90% i DLCO 30-90%).

La variable principal de resultat en els estudis CAPACITY i ASCEND va ser el canvi de la CVF respecte al valor basal, diferint en el temps en què s'avaluava (72 i 52 setmanes respectivament). La magnitud de l'efecte de la CVF es va mesurar de manera diferent en els dos estudis. Al programa CAPACITY es va analitzar la CVF com el canvi de la CVF en percentatge; i a l'estudi ASCEND la magnitud de l'efecte del tractament es va estimar comparant la distribució de pacients en el grup pirfenidona amb el grup placebo a través de dos llindars de canvi a la setmana 52: una disminució absoluta del 10 % de punts en el percentatge de la CVF predita o mort, o cap disminució en el percentatge de la CVF predita.

Els 3 estudis van mesurar la supervivència lliure de progressió (SLP)^a, el canvi en el TM6M respecte al valor basal ^b i el canvi en dispnea com a variables secundàries (vegeu Taula 1). L'estudi ASCEND va avaluar la mortalitat com a variable secundària mentre que al programa CAPACITY va ser una variable exploratòria. Només hi ha dades de qualitat de vida mesurades i analitzades al programa CAPACITY i no a l'estudi ASCEND. Les característiques basals no van diferir significativament entre grups. La majoria dels pacients aleatoritzats als 3 estudis van ser homes amb una mitjana d'edat de 66,5 als estudis pivotals i 68,1 a l'estudi ASCEND. A l'inici dels estudis pivotals (programa CAPACITY) els pacients inclosos tenien una CVF predita d'un 75% i a l'estudi ASCEND era del 68%.

^a Temps fins a la confirmació de la disminució $\geq 10\%$ en la CVF predita, disminució $\geq 15\%$ en el percentatge predit DLCO o mort.

^b Temps fins a la confirmació de la disminució $\geq 10\%$ en la CVF predita, disminució $\geq 15\%$ en el percentatge predit DLCO o mort.

Resultat d'eficàcia dels estudis principals

Variable principal

Canvi de la CVF

A l'estudi pivotal PIPF-004 es va observar una disminució estadísticament significativa del canvi en la CVF (%) predita al grup tractat amb 2.403 mg/dia de pirfenidona comparat amb placebo (Taula 2). D'altra banda, a l'estudi pivotal PIPF-006, no es va observar cap diferència significativa entre grups amb relació a la variable principal (Taula 2). Tot i així, quan s'analitzen les dades agrupades dels dos estudis, s'observa una diferència entre grups estadísticament significativa del 2,5% (Taula 2).

Taula 2. Resultats d'eficàcia de la variable principal dels estudis pivotals (ITT)

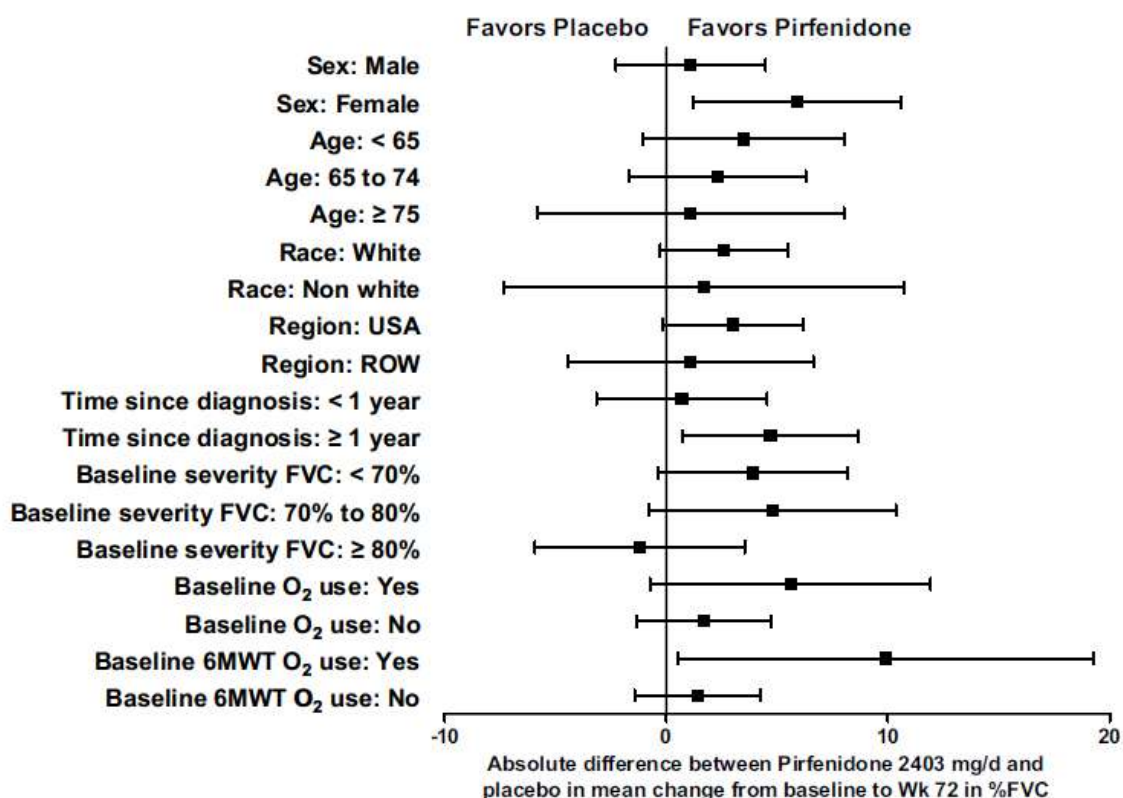
	Pirfenidona 2.403 mg/dia	Pirfenidona 1.197 mg/dia	Placebo	Diferència absoluta (IC 95%); p-valor	p-valor
PIPF-004	(n=174)	(n=87)	(n=174)		
Canvi de la CVF (%) predita a la setmana 72 respecte al valor basal (S.D)	-8,0 (16,47)	-10,0 (16,68)*	-12,4 (18,45)	<u>Dosi alta vs. placebo</u> 4,4% (0,7-9,1)	p=0,001
PIPF-006	(n=171)	-	(n=173)		
Canvi de la CVF (%) predita a la setmana 72 respecte al valor basal (S.D)	-9,0 (19,58)	-	-9,6 (19,12)	0,6% (-3,5-4,7)	p=0,501
Dades agrupades 004 i 006	(n=345)	-	(n=347)		
Canvi de la CVF (%) predita a la setmana 72 respecte al valor basal (S.D)	-8,5%	-	-11,0%	2,5% (--)	p=0,005

CVF: capacitat vital forçada; S.E: error estàndard; S.D.: desviació estàndard

* La dosi de 1.197 mg/dia de pirfenidona es va incloure a l'estudi pivotal per avaluar la relació dosi-resposta de la pirfenidona en el tractament de l'FPI i, per tant, no es van fer comparacions estadístiques amb la variable principal.

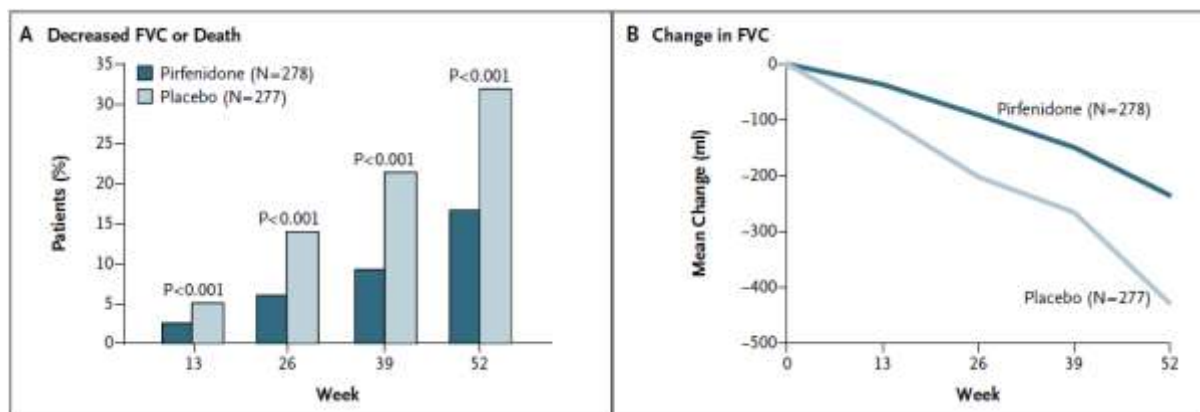
Segons l'anàlisi de subgrups publicats a l'informe de l'EMA de les dades agregades de tots dos estudis pivotals (vegeu Figura 3) s'observa que el subgrup de pacients amb CVF predita de $\geq 80\%$ afavoreix el grup placebo i la resta al tractament amb pirfenidona.

Figura 3. Anàlisi de subgrups de les dades agregades de tots dos estudis pivotals (PIF004 i PIF006)



A l'estudi ASCEND es va observar una disminució estadísticament significativa del canvi de la CVF predita al grup tractat amb pirfenidona comparat amb placebo (vegeu Figura 1). A la setmana 52, el 16,5% de pacients del grup tractat amb pirfenidona va experimentar una disminució de la CVF de $\geq 10\%$, o la mort, en comparació amb el 31,8% del grup placebo, representant una reducció relativa del 47,9% en la proporció de pacients que varen experimentar una reducció significativa de la CVF o la mort (vegeu Figura 1A). Les anàlisis de suport de la variable principal van observar un descens mitjà de 235 ml al grup de pirfenidona i de 428 ml al grup placebo (diferència absoluta 193ml, diferència relativa 45,1%; $p < 0,001$), (vegeu Figura 1B).

Figura 1. Resultats de la variable principal: canvi de la CVF predita a la setmana 52 respecte als valors basals



Variables secundàries

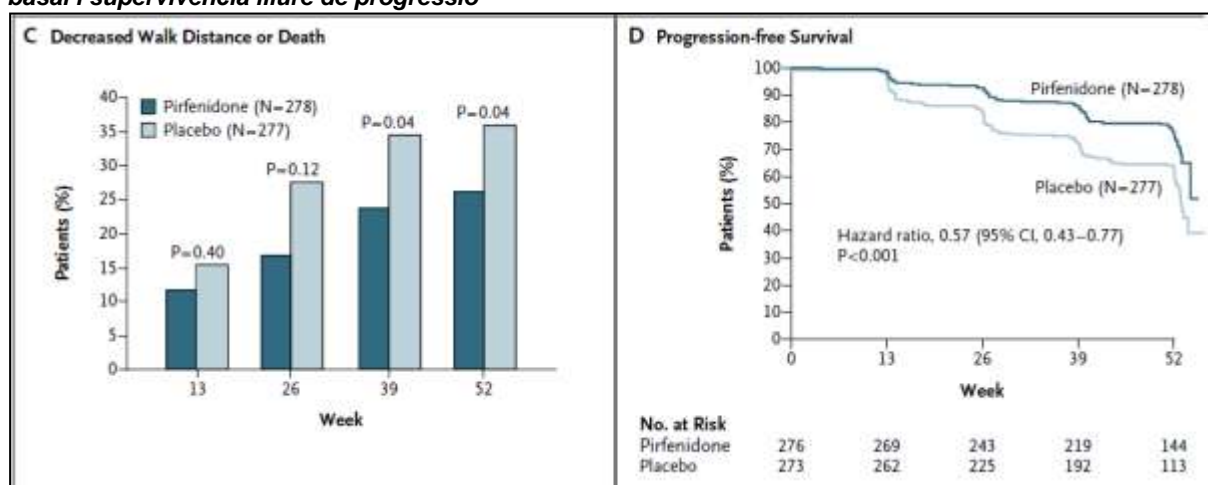
Supervivència lliure de progressió

A l'estudi pivotal PIPF-004 es va observar un augment estadísticament significatiu de l'SLP en pacients tractats amb pirfenidona 2.403 mg/dia en comparació amb placebo, amb una reducció del risc de mort o de progressió de la malaltia del 36% (HR: 0,64 (0,44-0,95); $p=0,023$) (Taula 3). També es va observar una reducció del canvi categòric de la CVF $\geq 10\%$ en el grup tractat amb pirfenidona 2.403 mg/dia comparat amb placebo (14,4% (7,4-21,3); $p=0,001$) (Taula 3).

A l'estudi pivotal PIPF-006 no es van observar diferències entre grups en SLP ni en el canvi de la CVF categòrica $\geq 10\%$. No obstant això, les dades agrupades dels dos estudis pivotals mostren un prolongament de la SLP en el grup tractat amb pirfenidona del 26% comparat amb placebo (Taula 3) i una reducció estadísticament significativa del canvi categòric de la CVF $\geq 10\%$ en el grup tractat amb pirfenidona.

A l'estudi ASCEND es va observar un augment estadísticament significatiu de l'SLP en pacients tractats amb pirfenidona 2.403 mg/dia en comparació amb placebo, amb una reducció del risc de mort o de progressió de la malaltia del 43% (HR al grup de pirfenidona, 0,57; 95%IC: 0,43-0,77; $p<0,001$); vegeu Figura 2D.

Figura 2. Resultats de la variable secundària principal: canvi en el TM6M a la setmana 52 respecte al valor basal i supervivència lliure de progressió



Distància recorreguda al TM6M

A l'estudi pivotal PIF-006 la reducció de la distància recorreguda al TM6M va ser significativament menor en el grup tractat amb pirfenidona comparat amb placebo. No es van observar diferències en aquesta variable a l'altre estudi pivotal (PIPF-004) però sí a les dades agrupades dels dos estudis (Taula 3).

A l'estudi ASCEND, també es va observar una diferència estadísticament significativa ($p=0,04$) en la variable secundària "canvi en el TM6M a la setmana 52 respecte al valor basal" (vegeu Figura 2). A la setmana 52, es va observar una reducció de $\geq 50m$ en el TM6M o mort en un 25,9% de pacients tractats amb pirfenidona comparat amb 35,7% de pacients

al grup placebo, reduint en un 27,5% (reducció relativa) la proporció de pacients que varen experimentar un descens en la distància del TM6M de ≥ 50 m o mort; vegeu Figura 2C.

Taula 3. Resultats d'eficàcia de la variable secundària dels estudis pivotals 004 i 006

	Pirfenidona 2403 mg/dia	Placebo	Diferència absoluta (IC 95%); p-valor
PIPF-004	(n=174)	(n=174)	
Canvi categòric de la CVF $\geq 10\%$	35 (20%)	60 (35%)	14,4 (7,4-21,3); p=0,001
SLP	-	-	0,64 (0,44-0,95); p=0,023
Canvi distància recorreguda al TM6M (mitjana)	-60,4	-76,8	16,4 (-10,9-43,7); p=0,171
PIPF-006	(n=171)	(n=173)	
Canvi categòric de la CVF $\geq 10\%$	39 (23%)	46 (27%)	3,8 (-2,7-10,2); p=0,440
SLP	-	-	0,84 (0,52-1,22); p=0,355
Canvi distància recorreguda al TM6M (mitjana)	-45,1	-76,9	31,8 (3,2-60,4); p=0,0009
Dades agrupades PIPF-004 i 006	(n=345)	(n=347)	
Canvi categòric de la CVF $\geq 10\%$	74 (21%)	106 (31%)	9,1 (4,3-13,9); p=0,003
SLP	-	-	0,74 (0,57-0,96); p=0,025
Canvi distància recorreguda al TM6M (mitjana)	-52,8	-76,8	24,0 (4,3-43,7); p=0,0009

CVF: capacitat vital forçada; SLP: supervivència lliure de progressió; TM6M: distància recorreguda al test de la marxa als 6 minuts.

En la resta de variables secundàries, en els dos estudis pivotals (% predit DLCO, dispnea, empitjorament SpO2 durant el TM6M, temps d'empitjorament de l'FPI i fibrosi diagnosticada utilitzant HRCT) no es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups. Tampoc no es van observar diferències estadísticament significatives entre grups en la resta de variables secundàries (canvi en dispnea, mortalitat per qualsevol causa i mortalitat per FPI) a l'estudi ASCEND.

Estudis de suport

L'estudi de suport (JAPICCTCI-050121) és un assaig clínic aleatoritzat de fase III, multicèntric amb doble cegament i controlat amb placebo realitzat al Japó^{15,19}.

Els pacients van ser aleatoritzats a rebre pirfenidona 1.800 mg/dia (n=108), pirfenidona 1.200 mg/dia v.o. (n=55) o placebo (n=104). La variable principal de resultat va ser el canvi de la CV a la setmana 52 respecte del valor basal. Es va mesurar la supervivència lliure de progressió (SLP)^c i el canvi en la menor SpO2 durant TM6M.

La majoria dels pacients aleatoritzats van ser homes, amb una mitjana d'edat de 64,5 anys. Les característiques basals no van diferir significativament entre grups de comparació, excepte en l'historial de tabaquisme. Els pacients inclosos a l'estudi tenien una CV predita aproximadament de 77%.

^c Temps fins a la confirmació de la disminució $\geq 10\%$ en la CVF predita, disminució $\geq 15\%$ en el percentatge predit DLCO o mort.

Els resultats de l'estudi van mostrar una reducció del canvi (estadísticament significativa) de la CV predita a la setmana 52 (variable principal) respecte als valors basals en els dos grups tractats amb pirfenidona (1.800 i 1.200 mg/dia) en comparació amb placebo (Taula 4). No es van trobar diferències significatives en la variable principal entre les dues dosis de pirfenidona avaluades.

Taula 4. Resultats d'eficàcia de la variable principal i secundària de l'estudi de suport

	Pirfenidona 1.800 mg/dia	Pirfenidona 1.200 mg/dia	Placebo	Diferència absoluta (S.E); p-valor
Taniguchi et al.	(n=104)	(n=54)	(n=103)	
Canvi de la CV (L) predita a la setmana 52 respecte al valor basal (S.E)	-0,09 (0,02)	-0,08 (0,03)	-0,16 L (0,02)	<u>Dosi alta vs. placebo:</u> 0,07 (0,03); p=0,0416 <u>Dosi baixa vs. placebo:</u> 0,09 (0,04); p=0,0394
SLP	5,6%	5,5%	4,8%	<u>Dosi alta vs. placebo:</u> p=0,0280 <u>Dosi baixa vs. placebo:</u> p=0,0655

CV: capacitat vital; S.E: error estàndard; S.D.: desviació estàndard; SpO₂: saturació d'oxigen mesurada per pulsioximetria; TM6M: distància recorreguda al test de la marxa als 6 minuts.

L'SLP (variable secundària) va resultar superior a les 52 setmanes entre els pacients que van rebre dosis altes de pirfenidona enfront de placebo (p=0,0280). D'altra banda, no es van observar diferències del grup tractat amb pirfenidona a dosi baixes enfront de placebo (p=0,0655) (Taula 4).

No es van observar diferències significatives en el canvi mitjà d'SpO₂ entre els tres grups. Les exacerbacions (variable terciària) durant l'estudi o 28 dies després de la seva finalització tampoc no van mostrar diferències significatives.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

ESTUDI PIVOTALS

Els estudis pivotals són de bona qualitat amb un baix risc de biaix i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats per l' Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)).

Concretament:

- L'aleatorització i l'encobriment de la seqüència d'aleatorització de l'estudi es considera correcte.
- Tots dos estudis pivotals són de cegament doble i comparen la pirfenidona amb placebo. Tot el personal involucrat en l'estudi va estar cegat.
- Tenint en compte que no hi ha tractament específic per a l'FPI, es considera adient el placebo com a comparador. A tots dos estudis pivotals es va permetre el tractament de suport (a discreció de l'investigador) juntament amb placebo o pirfenidona (vegeu Taula 1). No es varen fer anàlisis de subgrups per centres i es desconeixen les diferències entre els centres quant al tractament de suport. Així, es desconeix si seria aplicable a la pràctica clínica a Catalunya.

- El seguiment dels pacients es descriu correctament en tots dos estudis. El 94% de tots els pacients aleatoritzats als 2 estudis pivotals van completar l'estudi, i aproximadament el 80,5% dels pacients van completar-ne el tractament. En tots dos estudis pivotals es van observar més interrupcions del tractament degut a efectes adversos (EA) al grup tractat amb pirfenidona (7,3% i 6,9% estudi PIPF-004 i 006 respectivament) comparat amb el grup placebo (3,2% i 4,1% estudi PIPF-004 i 006 respectivament). Al grup placebo es van observar més morts (9 i 11 en els estudis PIPF-004 i 006, respectivament) que en els grups tractats amb pirfenidona 1.197mg/dia (4 a l'estudi PIPF-004) i 2.403mg/dia (5 i 1 estudi PIPF-004 i 006, respectivament).
- L'anàlisi estadística es va fer per intenció de tractar (ITT) en tots dos estudis.
- La variable principal, canvi de la CVF respecte al valor basal, és una variable subrogada, relacionada amb mortalitat en pacients amb FPI. Concretament, Du Bois et al. va observar que la disminució absoluta del 10% del percentatge en la CVF a les 24 setmanes suposa un risc de mort 5 vegades superior. Tanmateix, varen establir que la diferència mínima clínicament important en el percentatge predit de la CVF és entre 2% i 6% ²⁰.
- Les variables principals i secundàries utilitzades als estudis estan reconegudes com a variables suficientment sensibles per determinar el pronòstic dels pacients amb FPI¹⁵. A les guies de l'American Thoracic Society s'especifica que el TM6M té un valor pronòstic limitat a causa de la manca d'estandardització del procés en pacients amb FPI². D'altra banda, les variables utilitzades per definir l'SLP (temps fins a la disminució $\geq 10\%$ en la CVF, disminució $\geq 15\%$ en el percentatge de DLCO) són marcadors subrogats de mortalitat àmpliament acceptats². Tot i així, la variable més adequada per a l'avaluació del tractament de pacients amb FPI seria la supervivència global o la mortalitat.
- No hi ha dades d'eficàcia a llarg termini publicades.

ESTUDI ASCEND

L'estudi ASCEND és un estudi de bona qualitat amb un baix risc de biaix i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)).

Concretament:

- L'estudi ASCEND té un protocol molt similar al dels estudis pivotals del programa CAPACITY. Les modificacions de disseny més rellevants respecte al programa CAPACITY van ser: la inclusió de procediments centralitzats per la revisió del diagnòstic, l'espirometria i adjudicació de les morts; una petita modificació dels criteris d'elegibilitat per permetre la inclusió de pacients amb un major risc de progressió de la malaltia; i un període d'estudi menor al dels estudis pivotals: 52 setmanes.
- Es descriu l'aleatorització i l'encobriment de la seqüència d'aleatorització que es considera adequada.
- El seguiment es descriu correctament. El 94,1% de tots els pacients aleatoritzats (n=555) van completar l'estudi. Es va observar major discontinuació del tractament a causa d'efectes adversos (EA) en el grup tractat amb pirfenidona (14,4%) en comparació amb el grup placebo (10,8%). En el grup placebo es van observar 5 morts i en el grup tractat

amb pirfenidona se'n van observar 4. Al grup tractat amb pirfenidona varen discontinuar més pacients per trasplantament de pulmó comparat amb el grup placebo (6 i 1 pacient, respectivament).

- L'anàlisi estadística es va fer per intenció de tractar (ITT).
- La variable principal a l'estudi ASCEND es va estimar comparant la distribució de pacients en el grup pirfenidona amb el grup placebo a través de dos llindars de canvi a la setmana 52: una disminució absoluta del 10 % de punts en el percentatge de la CVF predita o mort; o cap disminució en el percentatge de la CVF predita. Aquesta variable és una variable conjugada amb la limitació que comporta la seva anàlisi. Malgrat que la disminució de $\geq 10\%$ de la CVF s'ha relacionat amb un augment de fins a 5 vegades el risc de mortalitat no es pot assumir que aquesta sigui igual a mortalitat.
- No hi ha dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini.

ESTUDI DE SUPORT

Es considera que l'estudi de suport té un risc de biaix moderat respecte a la variable principal amb un grau d'evidència en l'escala SIGN 1+. No es descriu l'encobriment de la seqüència d'aleatorització. L'estudi és de cegament doble, tot i que no es descriu en detall com es va assegurar el seguiment. Els resultats van ser avaluats per un comitè independent. Es va canviar *ad hoc* la variable de resultat principal de l'estudi.

Avaluació de fonts secundàries

Guies de practica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament de l'FPI

Les guies de pràctica clínica per al tractament de l'FPI més recents són les publicades per diverses societats científiques europees^{21,22,23}. A nivell internacional es disposa d'un document de consens sobre el diagnòstic i maneig de l'FPI elaborat per experts de l'American Thoracic Society, l'European Respiratory Society, la Japanese Respiratory Society i la Latin American Thoracic Association publicat a l'any 2011². A Espanya, a l'any 2013, es va publicar una normativa sobre el diagnòstic i tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica^{2,3}.

Cap de les GPC publicades recentment i el consens espanyol^{2,3},²³, recomanen com a tractament farmacològic específic per a l'FPI l'ús de la triple teràpia amb esteroides, azatioprina i NAC. Tampoc es recomana l'ús de anticoagulants, bosentan, esteroides en monoteràpia (o combinats amb immunomoduladors), colquicina, ciclosporina A, etanercept i interferó gamma.

Les GPC franceses²² així com les recomanacions publicades pel grup d'experts clínics espanyol^{2,3} recomanen la pirfenidona en pacients amb FPI lleu/moderada (CVF $\geq 50\%$ i/o DL_{CO} $\geq 35\%$). Les GPC del NICE²¹ recomanen l'ús de pirfenidona per al tractament de l'FPI en pacients amb una CVF predita entre 50-80%, amb la interrupció del tractament en cas de progressió de la malaltia (disminució en la CVF d'un $\geq 10\%$ durant un any de tractament).

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

S'han identificat 5 avaluacions de la pirfenidona per al tractament de l'FPI, per 5 organismes independents, les conclusions dels quals es descriuen breument a continuació.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁴: Segons l'informe d'avaluació de la pirfenidona elaborat pel NICE a l'any 2013, es recomana la pirfenidona per al tractament de l'FPI en pacients amb una CVF predita entre 50-80% (sempre i quan el laboratori apliqui el descompte establert en el programa d'accés (*patient access scheme*). El tractament s'haurà d'interrompre si hi ha evidència de progressió de la malaltia (disminució en la CVF d'un $\geq 10\%$ durant un any de tractament).

Scottish Medicines Consortium (SMC)²⁵: segons l'informe d'avaluació de la pirfenidona elaborat per l'SMC a l'any 2013 es recomana la pirfenidona per al tractament de l'FPI en pacients amb una CVF predita $\leq 80\%$.

Common Drug Review (CDR)²⁶: segons l'informe publicat al 2013 pel CDR, el grup d'experts del Canadian Drug Expert Committee recomana no finançar el tractament amb pirfenidona en pacients amb FPI.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)²⁷: l'informe d'avaluació de la pirfenidona elaborat per l'IQWiG a l'any 2011 considera que la pirfenidona no aporta benefici afegit al tractament de suport.

Cap dels informes d'avaluació descrits no varen tenir en compte els resultats de l'estudi ASCEND recentment publicats.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Efectes adversos

Els EA més freqüents observats en els estudis pivotals i a l'estudi ASCEND van ser els problemes gastrointestinals (nàusees, dispèpsia, vòmits i anorèxia), dermatològics (fotosensibilitat i *rash*) i marejos. Segons les dades agrupades dels estudis pivotals es van observar marejos amb una incidència relativa 1,5 vegades més alta al grup de pirfenidona 2.403 mg/dia que al grup placebo. Els EA van ser generalment de lleus a moderats en gravetat i poques vegades va donar lloc a la interrupció del tractament.

Als estudis pivotals es van observar EA greus en 113 (33%) pacients del grup de pirfenidona 2.403 mg/dia i en 109 (31%) en els pacients al grup placebo. A l'estudi ASCEND es van observar EA greus en 55 (19,8%) pacients del grup de pirfenidona i en 69 (24,9%) en els pacients al grup placebo.

En els estudis pivotals es va interrompre el tractament a causa d'EA en 51 (15%) pacients del grup de pirfenidona 2.403 mg/dia i en 30 (9%) pacients del grup control (dades agrupades). A l'estudi ASCEND es va interrompre el tractament per EA en 40 pacients (14,4%) del grup de pirfenidona i en 30 pacients (10,8%) al grup placebo.

En els estudis pivotals, les anormalitats en les anàlisis de laboratori més freqüents als grups de pirfenidona 2.403 mg/dia van ser hiperglucèmia, hiponatrèmia, hipofosfatèmia i limfopènia i alteracions dels enzims hepàtics.

A l'estudi de suport, la fotosensibilitat, anorèxia, marejos i γ -glutamil-transpeptidasa elevada van ser significativament més freqüents en el grup de dosi alta de pirfenidona que en el grup placebo. D'altra banda, la fotosensibilitat, èczema asteatòtic, molèsties abdominals i leucopènia van ser significativament més freqüents al grup de dosi baixa que al grup placebo. Les infeccions de vies respiratòries van ser significativament més freqüents al grup placebo que al grup de dosi alta de pirfenidona.

Mortalitat

En les dades agregades dels estudis pivotals no es van observar diferències entre els grups respecte a mortalitat per qualsevol causa (Taula 5).

Taula 5. Mortalitat total i relacionada amb FPI durant els estudis pivotals PIPF-004 i 006

	Pirfenidona 2.403 mg/dia (n=345)	Placebo (n=347)	Hazard Ratio (95% IC)	p-valor
Total				
Mortalitat per qualsevol causa	27 (8%)	34 (10%)	0,77 (2,47-1,28)	0,315
Mortalitat relacionada amb FPI	18 (5%)	28 (8%)	0,62 (0,35-1,13)	0,117

A l'estudi ASCEND tampoc no es van observar diferències estadísticament significatives entre grups en la mortalitat per qualsevol causa ni en mortalitat relacionada amb FPI. Un total de 11 pacients (4%) del grup tractat amb pirfenidona van morir per qualsevol causa durant l'estudi comparat amb 20 pacients (7%) del grup placebo. Al grup tractat amb pirfenidona van morir per FPI durant l'estudi 3 pacients (1,1%) comparat amb 7 pacients (2,5%) del grup placebo.

No obstant això, segons les dades agrupades de l'estudi ASCEND amb els estudis del programa CAPACITY (N=1247 pacients), pirfenidona redueix el risc de mort per qualsevol causa i el risc de mort per FPI en 1 any en un 48% i un 68% comparat amb placebo, respectivament (risc de mort per qualsevol causa: HR, 0,52; IC95%: 0,31-0,87; P=0,01; risc de mort per FPI: HR, 0,32; IC95%: 0,14-0,76; P=0,006).

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials¹⁵

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- Ús concomitant de fluvoxamina (redueix l'aclariment de pirfenidona augmentant l'exposició de la pirfenidona en pacients no fumadors)
- Insuficiència hepàtica greu o malaltia hepàtica terminal
- Insuficiència renal greu (CrCl <30 ml / min) o malaltia renal terminal amb requeriments de diàlisi

Poblacions especials

- Població d'edat avançada: no cal ajustar la dosi en pacients de 65 anys d'edat o majors.
- Pacients amb insuficiència hepàtica: no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada (classes A i B de Child-Pugh). No obstant això, les concentracions plasmàtiques de pirfenidona poden estar més elevades en alguns pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada, per la qual cosa es recomana precaució quan s'administri el tractament amb pirfenidona en aquesta població. S'ha de vigilar estretament els pacients per detectar signes de toxicitat, especialment si estan prenent al mateix temps un inhibidor conegut del CYP1A2. Esbriet no s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu o malaltia hepàtica terminal, per la qual cosa no ha de utilitzar-se en pacients amb aquests trastorn. Es recomana vigilar la funció hepàtica durant el tractament i realitzar els ajustos necessaris de la dosi en cas d'elevació dels enzims hepàtics .
- Pacients amb insuficiència renal: no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada. No es recomana el tractament amb pirfenidona en pacients amb insuficiència renal greu (CrCl <30 ml / min) o malaltia renal terminal que necessiti diàlisi.
- Població pediàtrica: pirfenidona no s'ha d'utilitzar en la població pediàtrica en aquesta indicació.
- Embaràs i lactància: no hi ha dades sobre l'ús d'Esbriet en dones embarassades i es desconeix si la pirfenidona i els seus metabòlits s'excreten en la llet materna. Per tant, no es recomana el seu ús en aquesta població.

Interaccions

Aproximadament el 70-80% de pirfenidona és metabolitzada mitjançant CYP1A2, i en menor proporció per altres isoenzims: CYP, com CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

El consum de suc de pomelo s'ha relacionat amb la inhibició de CYP1A2 i s'ha d'evitar durant el tractament amb pirfenidona.

Fluvoxamina i inhibidors del CYP1A2

L'administració de fluvoxamina està contraindicada amb Esbriet, ja que redueix l'aclariment de la pirfenidona.

Precaució d'ús d'Esbriet en pacients tractats amb ciprofloxacina. Si no es pot reduir la dosi de ciprofloxacina a 750 mg dues vegades al dia, la dosi d'Esbriet s'ha de reduir a 1.602 mg al dia.

Tabac i inductors del CYP1A2

Durant el tractament amb Esbriet s'ha d'evitar l'ús concomitant d'inductors potents de CYP1A2, com el tabac, ja que s'ha observat una relació entre el tabac i la possible inducció del CYP1A2. S'ha de recomanar als pacients que deixin de prendre inhibidors potents del CYP1A2 i que no fumin.

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de la pirfenidona en pacients amb FPI.

Cost del tractament amb Esbriet® a Catalunya (impacte pressupostari)

El preu notificat de la pirfenidona és de 2.403,85€ (PVL) l'envàs de 252 càpsules amb 267 mg de pirfenidona i de 600,96€ (PVL) l'envàs de 63 càpsules amb 267 mg de pirfenidona. La pirfenidona s'ha aprovat per al seu finançament en l'SNS en aquells pacients que es puguin beneficiar més del tractament, que es limita als pacients amb una CVF entre 50% y 80%.

Tenint en compte que la dosi diària recomanada per a pacients amb FPI és de tres càpsules de 267 mg tres cops al dia, el cost diari del tractament amb pirfenidona serà de 85,85€/dia amb un cost anual del tractament de 31.335,25 € per pacient.

En la Taula 6 es presenta el número estimat de pacients susceptibles de rebre tractament amb pirfenidona a Catalunya.

Taula 6. Pacients amb FPI candidats a tractament amb pirfenidona

Paràmetre	Unitat	Valor
Població de Catalunya	n	7.411.869 habitants
Prevalença FPI	16,7 / 100 000	1.195
Pacients amb FPI CVF predita: 50-80%²¹	60%	717 pacients
Suspensió del tractament²¹	14%	616 pacients
Pacients elegibles		616 pacients

Tenint en compte els pacients elegibles a rebre tractament amb pirfenidona a Catalunya, s'estima un impacte pressupostari anual de 19.302.514 €.

Cal comentar que aquesta estimació de pacients tributaris a tractament podria ser menor. Segons l'estudi prospectiu de Morell et al. un 43% dels pacients amb diagnòstic d'FPI (n=60), en base als criteris de la Societat Toràcica Americana 2000 i de l'European Respiratory Society, tenien pneumonitis per hipersensibilitat crònica; per a la qual el tractament d'elecció serien els glucocorticoides¹.

DISCUSSIÓ

L'FPI és un trastorn respiratori d'etiologia desconeguda que produeix una greu distorsió anatòmica i funcional respiratòria. Conduïx de manera progressiva al fracàs respiratori amb una mortalitat de fins al 50% dels pacients als 3-5 anys des de l'inici dels símptomes. La pirfenidona és un fàrmac amb propietats antifibròtiques, antioxidants i antiinflamatòries amb indicació per al tractament en adults amb FPI de lleu a moderada.

Abans d'iniciar el tractament en pacients amb FPI s'ha de valorar l'estadi de la malaltia, els factors pronòstics i les comorbiditats. Sembla que no existeix cap consens que estableixi els criteris d'estadi en pacients amb FPI (lleu, moderat o greu). No obstant això, sí que hi ha consens a considerar que els pacients amb FPI greu tenen una CVF predita menor al 50% i una DLCO menor al 35%. Actualment, l'evidència científica disponible dels tractaments farmacològics utilitzats per al tractament de l'FPI és limitada² i, per tant, resulta difícil establir un tractament de referència en aquests pacients.

Les dades principals d'eficàcia i seguretat de la pirfenidona provenen de tres assaigs clínics fase III aleatoritzats, controlats amb placebo, multicèntrics, internacionals i amb doble cegament (programa CAPACITY i ASCEND) i un estudi de suport fase III aleatoritzat, controlat amb placebo i amb doble cegament realitzat al Japó. La majoria de pacients aleatoritzats eren homes compresos en els 65 i 67 anys d'edat amb FPI moderada o lleu, excepte a l'estudi ASCEND amb una tendència a una FPI més greu. L'estudi d'extensió RECAP va incloure pacients amb FPI (N=789) procedents dels estudis pivotals CAPACITY i de 2 estudis oberts (S02 i S03). No hi ha dades d'eficàcia a llarg termini d'aquest estudi publicades.

La CVF és una variable subrogada relacionada amb el pronòstic dels pacients amb FPI. S'ha observat²⁰ que la disminució de $\geq 10\%$ de la CVF està relacionada amb un augment de fins a 5 vegades el risc de mortalitat i la diferència clínica mínimament important del % de la CVF per a una cohort amb FPI ha de ser del 2-6% dels valors normals esperats. A les dades agregades dels estudis pivotals s'observa una disminució del 2,5% del canvi de la CVF en pacients tractats amb pirfenidona respecte a placebo, demostrant una eficàcia moderada però clínicament rellevant. Segons l'anàlisi de subgrups de les dades agregades de tots dos estudis pivotals es va observar que el subgrup de pacients amb CVF predita de $\geq 80\%$ afavoria el grup placebo. Aquesta anàlisi, tot i ser exploratòria, permet identificar una possible subpoblació de pacients amb una millor resposta al tractament: pacients amb CVF predita 50-80%.

Cal destacar que els resultats individuals dels dos estudis pivotals van ser discordants quant al canvi de la CVF, l'SLP, i la distància caminada en el TM6M. Els autors de l'estudi CAPACITY comenten que les diferències en els resultats entre els dos estudis poden atribuir-se al fet que al grup placebo de l'estudi PIPF-006 varen tenir un menor declivi a l'esperat de la CVF. Aquesta diferència va ser, probablement, a causa del fet que els pacients de l'estudi PIPF-006 tenien un diagnòstic més recent d'FPI i una major proporció de

pacients amb malaltia pulmonar obstructiva comparat amb el grup placebo de l'estudi PIPF-006, relacionat amb un menor declivi de la CVF.

Als resultats de l'estudi ASCEND es va observar una disminució estadísticament significativa del canvi de la CVF predita al grup tractat amb pirfenidona comparat amb placebo. Tanmateix, aquests resultats no es poden comparar amb els dels estudis pivotals, ja que la variable principal es va avaluar abans (52 vs. 72 setmanes). Així, els resultats derivats d'aquest estudi no aporten informació addicional respecte a l'eficàcia del fàrmac tenint en compte que ha demostrat un retard en la disminució de la CVF. Per tant, seria de més interès disposar de dades més enllà de les 72 setmanes. A més, cal tenir en compte que es va mesurar la magnitud del resultat amb una variable combinada canvi de la CVF de $\geq 10\%$ o la mort, amb la limitació que això comporta.

En cap estudi no es varen observar diferències estadísticament significatives en la mortalitat per qualsevol causa. D'altra banda, segons les anàlisis de les dades agregades dels estudis pivotals i l'estudi ASCEND, el tractament amb pirfenidona va reduir el risc de mort per qualsevol causa en 1 any en un 48% i el risc de mort per FPI en 1 any en un 68%.

Tenint en compte que la pirfenidona no és un tractament curatiu, es considera important mesurar la qualitat de vida del pacient durant l'extensió de vida que pot proporcionar el fàrmac¹⁵. Als estudis pivotals es va mesurar com a variable exploratòria la qualitat de vida amb el qüestionari Saint George Respiratory Questionnaire i no varen observar diferències entre grups.

La pirfenidona es considera un tractament segur i generalment ben tolerat. No es va observar cap EAG inesperat i cap dels que es van notificar es va considerar com a potencialment mortal. Es va observar una relació dosi-resposta respecte als EA gastrointestinals (náusees, vòmits, diarrea i dispèpsia) i fototòxics. La interrupció del tractament degut a EA va ser més elevada i dosi-dependent en el grup tractat amb pirfenidona en comparació amb placebo. Els EA van ser generalment de lleus a moderats i poques vegades va donar lloc a la interrupció del tractament. Les dades publicades a l'informe de l'EMA, que inclouen 9 estudis (controlats i sense control) en pacients amb FPI i 6 estudis de farmacologia clínica, són concordants amb les dades obtingudes als estudis pivotals, destacant EA com l'anorèxia, disminució de la gana i fototoxicitat¹⁵.

El perfil de seguretat a llarg termini segons les dades de l'estudi d'extensió RECAP va ser tolerable i segur (pacients tractats amb pirfenidona de mediana 2,6 anys, rang 1 setmana-7,7 anys)²⁸. Els EA observats varen ser majoritàriament EA gastrointestinals i cutanis. Les principals recomanacions per ajudar a prevenir i/o mitigar els EA gastrointestinals i relacionades amb la pell inclouen la presa de pirfenidona durant (o després) d'un àpat, evitar l'exposició al sol, l'ús de roba protectora, i l'aplicació d'un protector solar d'ampli espectre amb elevada radiació ultravioleta (UV) A i UVB²⁹. Des del 2012, també està en marxa un estudi de seguretat postautorització, PASSAPORT (PIPF-025), amb pacients que reben pirfenidona comercialitzada. Com a resultat de la vigilància posterior a la comercialització, segons dades de l'últim informe de seguretat periòdic de l'EMA, s'ha inclòs l'angioedema com reaccions adverses al medicament poc freqüent i l'agranulocitosi com un esdeveniment

rar. Tanmateix, s'han descrit discràsies sanguínies i s'ha inclòs en el Pla de Gestió de Riscos com un important risc potencial.

La dosi diària recomanada per a pacients amb FPI és de tres càpsules de 267 mg tres cops al dia amb un cost diari de 85,5 € i un cost anual de 31.207,5 € per pacient. El finançament de pirfenidona a càrrec de l'SNS es delimita a aquells pacients que es puguin beneficiar més del tractament, que es corresponen a pacients amb una CVF entre 50% y 80%. Tanmateix, s'estableix una despesa màxima per tot l'SNS durant dos anys de 4.900.441 € durant el primer any (màxim 373 envasos de 63 càpsules i 2.819 envasos de 252 càpsules) i 9.100.880€ durant la segona anualitat (506 envasos de 63 càpsules i 5.282 envasos de 252 càpsules).

Actualment, l'únic tractament específic per a l'FPI autoritzat és la pirfenidona. L'eficàcia observada és modesta al límit de la rellevància clínica i no hi ha estudis que demostrin la millora de la qualitat de vida dels pacients tractats amb pirfenidona. Les dades d'eficàcia del fàrmac permeten identificar una subpoblació de pacients amb CVF predita 50-80% amb una millor resposta al tractament.

CONCLUSIONS

- La pirfenidona (Esbriet®) és un medicament orfe i va ser aprovat en la Unió Europea per al tractament d'adults amb FPI lleu o moderada.
- La pirfenidona ha demostrat tenir una eficàcia modesta en el tractament de l'FPI. Els resultats d'eficàcia dels estudis pivotals van ser heterogenis. Els resultats obtinguts a l'estudi ASCEND observen un efecte beneficiós de la pirfenidona sobre la reducció de la pèrdua de volum pulmonar funcional en l'FPI. No obstant això, els resultats no es poden comparar entre els estudis.
- Els resultats més rellevants de pirfenidona varen ser la reducció de la taxa de disminució del percentatge de la CVF, l'increment de l'SLP (temps fins a la disminució $\geq 10\%$ en la CVF, disminució $\geq 15\%$ en el percentatge de DLCO) i l'augment de la distància recorreguda al test TM6M.
- No hi ha dades d'eficàcia mes enllà de les 72 setmanes. Tenint en compte que no és un tractament curatiu caldrien estudis de més duració per establir-ne l'eficàcia.
- Segons les anàlisis de les dades agregades dels estudis pivotals i l'estudi ASCEND, el tractament amb pirfenidona va reduir el risc de mort per qualsevol causa en un 48% i el risc de mort per FPI en un 68% . No es van observar diferències en la mortalitat en les dades separades de cada estudi.
- La qualitat de vida dels pacients amb FPI es veu molt afectada per les manifestacions clíniques de la malaltia. Tanmateix, l'anàlisi de les dades de qualitat de vida dels estudis pivotals no van observar diferències significatives.
- La pirfenidona es considera un tractament segur i, generalment, ben tolerat a curt i llarg termini. No es va observar cap EAG inesperat durant els estudis i cap es va considerar com a potencialment mortal.
- No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de la pirfenidona en pacients amb FPI.
- Actualment, l'únic tractament específic per a l'FPI autoritzat és la pirfenidona. L'eficàcia observada és modesta al límit de la rellevància clínica i no hi ha estudis que demostrin la millora de la qualitat de vida dels pacients tractats amb pirfenidona. Les dades d'eficàcia del fàrmac permeten identificar una sub població de pacients amb CVF predita 50-80%, amb una millor resposta al tractament.

ANNEX. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

Per identificar els estudis per a aquest fàrmac es va utilitzar la cerca dissenyada per desenvolupar l'avaluació de la pirfenidona (Esbriet®) per al tractament de pacients amb SEGA associat amb CET. Es reproduïx aquí el detall de la cerca dissenyada amb anterioritat.

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, fins a finals de maig del 2014, en les següents bases de dades bibliogràfiques electròniques: MEDLINE, EMBASE, i les bases de dades incloses a The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database).

Adicionalment s'han consultat els webs de les principals agències reguladores (European Medicines Agency i U.S. Food and Drug Administration), i es van cribrar les referències bibliogràfiques dels estudis més rellevants identificats a la cerca electrònica.

Per determinar l'aparició de possibles nous estudis entre gener 2011 i gener 2014 es va fer una cerca específica a MEDLINE.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, sense restriccions d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió
- **Tipus de participants:** pacients amb fibrosi pulmonar idiopàtica
- **Tipus d'intervenció:** pirfenidona enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa)
- No s'han establert criteris específics d'inclusió quant a les variables de resultat d'interès

S'han exclòs estudis amb un disseny diferent als mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, generant unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos. En el cas que per un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

BIBLIOGRAFIA

1. Morell F, Villar A, Montero MA, Munoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-94.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
3. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(8):343-53.
4. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;66(6):462-7.
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6.
6. Talmadge E. Enfermedades pulmonares intersticiales. *Harrison Medicina*. New York, NY (US): 2011.
7. Morell F. Fibrosis pulmonar idiopática: importancia de un diagnóstico preciso y tratamiento. *Archivos de bronconeumología: Organo oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)*. 2013;49(8):319-20.
8. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002880.
9. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2229-42.
10. Behr J, Demedts M, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen RP, Jansen HM, et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis--extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*. 2009;10:101
11. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
12. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Jr., Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093-101.

13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
14. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87.
15. European Medicines Agency (EMA). Esbriet. International Nonproprietary Name: pirfenidone. Procedure No. EMEA/H/C/002154. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010 [citad abril 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf
16. European Medicines Agency (EMA). Esbriet. Ficha técnica o resumen de las características del producto [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2001 [citad abril 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf
17. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
18. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
19. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-9.
20. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-9.
21. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. London (United Kingdom): National Institute for health and Care Excellence (NICE); 2013. NICE clinical guideline 163.
22. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*. 2014;23(132):193-214.
23. Xaubet A, Behr J, Bendstrup E, Cottin V, Hirani N, Kahler C, et al. Review of IPF diagnosis and management recommendations in Europe. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(4):249-61.

24. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. London (United Kingdom): National Institut for Health and Care Excellence (NICE); 2013. NICE technology appraisal guidance 282.
25. Pirfenidone 267mg capsule (Esbriet®) SMC No. (835/13). Glasgow (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC). NHS Scotland; 2013.
26. Pirfenidone (Esbriet - InterMune International AG). Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013.
27. Pirfenidone - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1. Cologne (Germany): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (ICQIG); 2011.
28. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE, Jr., Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2014;19(5):740-7.
29. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, Dewint P, Egan JJ, Ferguson J, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther*. 2014;31(4):375-91.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu